

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> : <b>C07D 413/04, 417/04, A61K 31/42, 31/425</b>	<b>A1</b>	(11) Numéro de publication internationale: <b>WO 96/38444</b> (43) Date de publication internationale: 5 décembre 1996 (05.12.96)
---	-----------	--

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR96/00792

(22) Date de dépôt international: 28 mai 1996 (28.05.96)

(30) Données relatives à la priorité:

95/06563	2 juin 1995 (02.06.95)	FR
95/06564	2 juin 1995 (02.06.95)	FR

(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): SYNTHELABO [FR/FR]; 22, avenue Galilée, F-92350 Le-Plessis-Robinson (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (US seulement): JEGHAM, Samir [TN/FR]; 65, rue du Lieutenant-Colonel-Prudhon, F-95100 Argenteuil (FR). PUECH, Frédéric [FR/FR]; 2, rue de l'Iser, F-92500 Rueil-Malmaison (FR). BURNIER, Philippe [FR/FR]; 8, allée du Bel-Air, F-78600 Maisons-Laffitte (FR).

(74) Mandataire: THOURET-LEMAITRE, Elisabeth; Synthelabo, 22, avenue Galilée, F-92350 Le-Plessis-Robinson (FR).

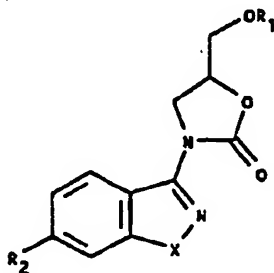
(81) Etats désignés: AU, BR, CA, CN, CZ, HU, JP, KR, MX, NO, NZ, PL, RU, SK, UA, US, VN, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

Publiée

Avec rapport de recherche internationale.

(54) Title: OXAZOLIDINONE DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND THERAPEUTICAL USE

(54) Titre: DERIVES D'OXAZOLIDINONE, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE



(I)

## (57) Abstract

The disclosed 5-(hydroxymethyl)oxazolidin-2-one derivatives are 3-substituted by an indazol, benzisoxazol or benzisothiazol ring and have the general formula (I), in which X stands for an oxygen atom, a sulphur atom or a NR group, R being a hydrogen atom or a linear or branched C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl chain; R<sub>1</sub> stands for a hydrogen atom or a methyl group; and R<sub>2</sub> stands for either (i) a R<sub>3</sub>O group in which R<sub>3</sub> stands for a hydrogen atom or a benzyl group optionally substituted by a halogen atom or by a nitro or methylene dioxy group, or for a methoxyethyl, butyl, 4,4,4-trifluorobutyl, 4,4,4-trifluoro-3-hydroxybutyl or 4,4,4-trifluorobut-2-enyl group; or for (ii) a -CH=CH-R or -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-R<sub>4</sub> group in which R<sub>4</sub> stands for a hydrogen atom or a phenyl, 3,3,3-trifluoropropyl or 3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl group. Also disclosed are their process of preparation and their therapeutical applications.

(57) Abrégé

La présente invention a pour objet plus particulièrement des dérivés de 5-(hydroxyméthyl)oxazolidin-2-one, substitués en 3- par un noyau indazole, benzisoxazole, ou benzisothiazole, répondant à la formule générale (I), dans laquelle: X représente un atome d'oxygène, un atome de soufre, ou un groupe NR, R étant un atome d'hydrogène, ou une chaîne alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, linéaire ou ramifiée, R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle, et R<sub>2</sub> représente: (i) un groupe R<sub>3</sub>O dans lequel R<sub>3</sub> représente soit un atome d'hydrogène, soit un groupe benzyle éventuellement substitué par un atome d'halogène ou par un groupe nitro ou méthylènedioxy, soit un groupe méthoxyéthyle, butyle, 4,4,4-trifluorobutyle, 4,4,4-trifluoro-3-hydroxybutyle ou 4,4,4-trifluorobut-2-ényle, ou (ii) un groupe -CH=CH-R<sub>4</sub> ou -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-R<sub>4</sub> et dans lequel R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe phényle, 3,3,3-trifluoropropyle ou 3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyle, leur procédé de préparation et leur application en thérapeutique.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Arménie	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
AT	Autriche	GE	Géorgie	MX	Mexique
AU	Australie	GN	Guinée	NE	Niger
BB	Barbade	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	HU	Hongrie	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	IT	Italie	PL	Pologne
BJ	Bénin	JP	Japon	PT	Portugal
BR	Brésil	KE	Kenya	RO	Roumanie
BY	Bélarus	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CA	Canada	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CF	République centrafricaine	KR	République de Corée	SE	Suède
CG	Congo	KZ	Kazakhstan	SG	Singapour
CH	Suisse	LI	Liechtenstein	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LR	Libéria	SN	Sénégal
CN	Chine	LT	Lituanie	SZ	Swaziland
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CZ	République tchèque	LV	Lettonie	TG	Togo
DE	Allemagne	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DK	Danemark	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
EE	Estonie	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	UG	Ouganda
FI	Finlande	MN	Mongolie	US	Etats-Unis d'Amérique
FR	France	MR	Mauritanie	UZ	Ouzbékistan
GA	Gabon			VN	Viet Nam

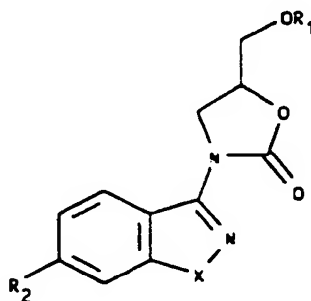
## DERIVES D'OXAZOLIDINONE, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE

5 La présente invention a pour objet des dérivés  
d'isoindoles, plus particulièrement des dérivés de 5-  
(hydroxyméthyl)oxazolidin-2-one, substitués en 3- par un  
noyau indazole, benzisoxazole, ou benzisothiazole, leur  
procédé de préparation et leur application en  
10 thérapeutique.

Les composés de l'invention répondent à la formule générale  
(I)

15

20



(I)

dans laquelle :

X représente un atome d'oxygène, un atome de soufre, ou un  
25 groupe NR, R étant un atome d'hydrogène, ou une chaîne  
alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, linéaire ou ramifiée,

R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle, et  
R<sub>2</sub> représente :

(i) un groupe R<sub>3</sub>O dans lequel R<sub>3</sub> représente soit un atome  
30 d'hydrogène, soit un groupe benzyle éventuellement  
substitué par un atome d'halogène ou par un groupe nitro ou  
méthylènedioxy, soit un groupe méthoxyéthyle, butyle,  
4,4,4-trifluorobutyle, 4,4,4-trifluoro-3-hydroxybutyle ou  
4,4,4-trifluorobut-2-ényle,

35 ou (ii) un groupe -CH=CH-R<sub>4</sub> ou -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-R<sub>4</sub> et dans lequel R<sub>4</sub>  
représente un atome d'hydrogène ou un groupe phényle,  
3,3,3-trifluoropropyle ou 3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyle.

Les composés de formule (I) comportent un ou deux atomes de

carbone asymétriques. Ils peuvent donc exister sous forme d'énantiomères ou de diastéréoisomères. Ces différentes formes ainsi que leurs mélanges, y compris les mélanges racémiques, font partie de l'invention.

5

Les composés de formule (I) dans laquelle X est un atome d'oxygène et  $R_2$  représente un groupe  $-\text{CH}=\text{CH}-R_4$ , à l'exception des composés dans lesquels  $R_4$  est un atome d'hydrogène, existent sous forme d'isomères cis ou trans.

10 Ces formes, ainsi que leurs mélanges, font partie de l'invention.

Les composés de formule (I) dans laquelle  $R_2$  représente un groupe  $\text{OR}_3$  dans lequel  $R_3$  représente le groupe 4,4,4-trifluorobut-2-ényle, existent sous forme d'isomères cis ou trans. Ces formes, ainsi que leurs mélanges, font partie de l'invention.

Les composés préférés sont ceux pour lesquels :

20 X représente un atome d'oxygène, un atome de soufre, ou un groupe NR, R étant un atome d'hydrogène, ou une chaîne alkyle en  $\text{C}_1-\text{C}_4$ , linéaire ou ramifiée,

$R_1$  représente un groupe méthyle ou un atome d'hydrogène, et  $R_2$  représente un groupe  $\text{R}_3\text{O}$  dans lequel  $R_3$  représente soit

25 un atome d'hydrogène, soit un groupe benzyle éventuellement substitué par un atome d'halogène ou par un groupe nitro ou méthylènedioxy, soit un groupe méthoxyéthyle, butyle, 4,4,4-trifluorobutyle, 4,4,4-trifluoro-3-hydroxybutyle ou 4,4,4-trifluorobut-2-ényle,

30 sous forme d'énantiomères ou de diastéréoisomères, ou de mélanges de ces différentes formes, y compris de mélanges racémiques.

D'autres composés préférés sont ceux pour lesquels :

35 X représente un atome d'oxygène, un atome de soufre, ou un groupe NR, R étant un atome d'hydrogène, ou une chaîne alkyle en  $\text{C}_1-\text{C}_4$ , linéaire ou ramifiée,

$R_1$  représente un groupe méthyle ou un atome d'hydrogène, et  $R_2$  représente un groupe  $-\text{CH}=\text{CH}-R_4$  ou  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-R_4$  et dans

lequel  $R_4$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe phényle, 3,3,3-trifluoropropyle ou 3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyle, sous forme d'énantiomères ou de diastéréoisomères, ou de  
5 mélanges de ces différentes formes, y compris de mélanges racémiques.

Les composés de choix sont ceux pour lesquels :

- 10 X représente un atome d'oxygène,  
 $R_1$  représente un groupe méthyle ou un atome d'hydrogène, et  
 $R_2$  représente :  
(i) un groupe  $R_3O$  dans lequel  $R_3$  représente soit un atome d'hydrogène, soit un groupe benzyle, éventuellement  
15 substitué par un atome d'halogène ou par un groupe nitro ou méthylènedioxy, soit un groupe méthoxyéthyle, butyle, 4,4,4-trifluorobutyle, 4,4,4-trifluoro-3-hydroxybutyle ou 4,4,4-trifluorobut-2-ényle,  
ou (ii) un groupe  $-CH=CH-R_4$  ou  $-CH_2-CH_2-R_4$  et dans lequel  $R_4$   
20 représente un atome d'hydrogène ou un groupe phényle, 3,3,3-trifluoropropyle ou 3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyle, sous forme d'énantiomères ou de diastéréoisomères, ou de mélanges de ces différentes formes, y compris de mélanges racémiques.

25

Parmi ceux-ci, on peut citer les composés pour lesquels :

- X représente un atome d'oxygène,  
 $R_1$  représente un groupe méthyle ou un atome d'hydrogène, et  
 $R_2$  représente soit un groupe hydroxyle, soit un groupe  
30 phénylméthoxyle, éventuellement substitué par un atome d'halogène ou par un groupe nitro ou méthylènedioxy, soit un groupe 4,4,4-trifluorobutoxyle, soit un groupe 4,4,4-trifluoro-3-hydroxybutoxyle,  
sous forme d'énantiomères ou de diastéréoisomères, ou de  
35 mélanges de ces différentes formes, y compris de mélanges racémiques,  
et tout particulièrement, on peut citer la (S)-5-méthoxyméthyl-3-[6-(4,4,4-trifluorobutoxy)-1,2-benzisoxazol-3-yl]oxazolidin-2-one.

FEUILLE DE REMPLACEMENT (REGLE 26)

Les composés de formule (I) dans laquelle  $R_1$  est un groupe méthyle, et  $R_2$  est un groupe  $OR_3$ , peuvent être préparés selon le procédé représenté dans l'annexe 1. Selon ce procédé, on traite le dérivé d'isoindole de formule (II) par  
5 l'un des isomères 4(R) ou 4(S) de la 4-méthoxyméthyl-1,3-dioxolan-2-one de formule (IIIa), en présence de carbonate de potassium, pour obtenir l'isomère 5(S) ou 5(R) du composé de formule (Ia) selon l'invention. On peut ensuite débenzyler le composé (Ia) par hydrogénation catalytique,  
10 dans des conditions classiques pour l'homme du métier, ou à l'aide d'un acide de Lewis tel que le chlorure d'aluminium, pour obtenir l'isomère 5(S) ou 5(R) du composé de formule (Ib) selon l'invention. Puis on peut traiter le composé (Ib) soit par un composé de formule  $R_3Y$  dans laquelle  $R_3$  est  
15 défini comme dans la formule (I) ci-dessus, à l'exception des valeurs hydrogène et benzyle non substitué, et Y est un groupement partant, tel qu'un atome de chlore ou de brome ou un groupe tosyloxy, en présence de carbonate de potassium, soit par un composé de formule  $R_3OH$  dans  
20 laquelle  $R_3$  est défini comme précédemment, en présence de triphénylphosphine et d'azodicarboxylate de diéthyle, pour obtenir les isomères 5(S) ou 5(R) des composés de formule (Ic) selon l'invention, dans laquelle  $R_3$  est défini comme précédemment. Dans chacun des composés de formule (II),  
25 (Ia), (Ib), (Ic) mentionnés ci-dessus, X a l'une des significations données dans la formule (I), et Bn représente le groupement benzyle.

Les composés de formule (I) pour lesquels X représente un groupe NH, peuvent être préparés d'après les composés de  
30 formule (Ic), où X représente un groupe  $NCH_3$ , par déméthylation à l'aide de peroxyde de benzoyle.

Les composés de formule (I) dans laquelle  $R_1$  est un groupement méthyle, et  $R_2$  est un groupe  $-CH=CH-R_4$  ou un  
35 groupe  $-CH_2-CH_2-R_4$ , peuvent être préparés selon le procédé représenté dans l'annexe 2. Selon ce procédé, on traite le composé de formule (Ib) selon l'invention par l'anhydride trifluorométhanesulfonique. On fait réagir le composé de formule (IV) ainsi obtenu, avec le tributylvinylétain en



présence de chlorure de lithium et de tétrakis(triphénylphosphine)palladium. On traite alors le composé de formule (Id) selon l'invention par l'ozone, puis par le diméthylsulfure, dans le dichlorométhane, et on fait réagir le composé de formule (V) obtenu avec un iodure de triphénylphosphonium de formule  $R_4CH_2PPh_3^+I^-$  dans laquelle  $R_4$  est défini comme dans la formule (I) ci-dessus, à l'exception de la valeur hydrogène, en présence de carbonate de potassium. On réduit alors le composé de formule (Ie) selon l'invention, dans laquelle  $R_4$  est défini comme précédemment, par l'hydrogène en présence d'un catalyseur pour obtenir le composé de formule (If) selon l'invention dans laquelle  $R_4$  est défini comme précédemment. Dans chacun des composés (Ib), (IV), (Id), (V), (Ie) et (If), X est tel que défini dans la formule (I) ci-dessus.

Les composés de formule (I) dans laquelle  $R_1$  est un atome d'hydrogène, et  $R_2$  est un groupe  $OR_3$ , où  $R_3$  est défini comme dans la formule (I) ci-dessus, peuvent être préparés selon le procédé représenté dans l'annexe 3. Selon ce procédé, on traite le composé de formule (II) par l'un des isomères 4(R) ou 4(S) de la 4-phénylméthoxyméthyl-1,3-dioxolan-2-one (IIb), en présence de carbonate de potassium, pour obtenir l'isomère 5(S) ou 5(R) du composé de formule (VI). On débenzyle l'isomère de formule (VI) par hydrogénation catalytique pour donner l'isomère 5(S) ou 5(R) du composé de formule (Ib) tel que défini plus haut. On traite ensuite ce dernier par un composé de formule  $R_3Y$  dans laquelle  $R_3$  est défini comme dans la formule (I) ci-dessus, à l'exception de la valeur hydrogène, et Y est un groupement partant, tel qu'un atome de chlore ou de brome ou un groupe tosyloxy, pour donner les isomères 5(S) ou 5(R) des composés de formule (Ic) selon l'invention, dans laquelle  $R_3$  est défini comme précédemment. Dans tous les composés (II), (Ib), (Ic), et (VI) définis ci-dessus, X est défini comme dans la formule (I) ci-dessus.

Les composés (Ig) pour lesquels  $R_1$  représente un atome d'hydrogène, et  $R_2$  est un groupe  $-CH=CH-R_4$  ou  $-CH_2-CH_2-R_4$ , sont préparés par déméthylation des composés (If) selon

l'invention, à l'aide du tribromure de bore, selon le procédé décrit en annexe 2.

Le composé de formule (II) est préparé selon le procédé représenté dans l'annexe 4. Selon ce procédé, on traite le 2-fluoro-4-hydroxybenzonitrile, par le bromure de benzyle en présence de carbonate de potassium. On traite ensuite le 2-fluoro-4-phénylméthoxybenzonitrile ainsi obtenu par trois voies différentes selon la signification de X :

- 10 - Lorsque X représente un atome d'oxygène : on traite le 2-fluoro-4-phénylméthoxybenzonitrile par l'acétone oxime, en présence de t-butanolate de potassium, pour préparer le 2-  
[ ( 1 - m é t h y l é t h y l i d è n e ) a m i n o ] o x y ] - 4 -  
phénylméthoxybenzonitrile, que l'on fait réagir avec une  
15 solution d'acide chlorhydrique dans l'éthanol,  
- Lorsque X représente un atome de soufre : on traite le 2-fluoro-4-phénylméthoxybenzonitrile par du soufre et de l'ammoniac, dans le propanol,  
- Lorsque X représente un groupe NR, R étant une chaîne  
20 alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, linéaire ou ramifiée : on traite le 2-fluoro-4-phénylméthoxybenzonitrile par du R<sub>5</sub>NHNH<sub>2</sub> où R<sub>5</sub> est une chaîne alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, linéaire ou ramifiée, dans l'éthanol,

Chacune de ces voies conduit à la préparation d'un composé  
25 de formule (VII), où X représente un atome d'oxygène, un atome de soufre ou un groupe NR, R étant une chaîne alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, linéaire ou ramifiée. On traite le composé de formule (VII) par le chloroformiate d'éthyle, en présence d'hydrogénocarbonate de sodium, pour donner le composé de  
30 formule (II), dans laquelle X est défini comme précédemment.

L'isomère 4(S) du composé de formule (IIIa) est un composé connu dont la préparation est décrite dans le brevet  
35 EP-0 511 031.

Son isomère 4(R) est préparé selon la même méthode, à partir du (R)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolane-4-méthanol.

L'isomère 4(S) du composé 4(R)-phénylméthoxyméthyl-1,3-

dioxolan-2-one de formule (IIIb) est un composé connu dont la préparation est décrite dans Helvetica Chimica Acta, 66, 1210-1240 (1983).

Son isomère 4(R) est préparé selon la même méthode, à  
5 partir du (R)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolane-4-méthanol.

Les exemples suivants illustrent la présente invention.

Exemple 1 : (S)-5-méthoxyméthyl-3-[1-méthyl-6-  
10 (phénylméthoxy)-1H-indazol-3-yl]oxazolidin-2-one

#### 1.1. (R)-4-méthoxyméthyl-2,2-diméthyl-1,3-dioxolane

Dans un réacteur de 6 litres muni d'un réfrigérant, d'une  
15 sonde de température et d'une ampoule d'addition, on introduit 420 ml d'eau déminéralisée et 420 g (10,5 mol) d'hydroxyde de sodium en pastilles. A la solution agitée à 20°C, on ajoute 2,3 l de dichlorométhane, 396 g (3,00 mol) de (R)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolane-4-méthanol ( $[\alpha]_D^{20} = -11^\circ$   
20 ;  $c = 4$  ; méthanol) et 20,5 g (0,090 mol) de chlorure de benzyltri-éthylammonium. On ajoute ensuite 567 g (4,50 mol) de sulfate de diméthyle en 50 min, en maintenant la température en dessous de 30°C. On agite le mélange pendant 18 heures puis on ajoute 1 litre d'eau. On sépare la phase  
25 organique et on la lave avec 0,5 l d'eau. On réextrait les phases aqueuses avec 3 l de dichlorométhane puis on réunit les phases organiques, on les filtre et on les concentre par distillation sous pression réduite. On obtient 496 g de produit.

30

#### 1.2. (S)-3-méthoxypropane-1,2-diol

On chauffe à 60°C, sous agitation, un mélange des 496 g de produit obtenu à l'étape précédente dans 220 ml d'eau  
35 déminéralisée, puis on ajoute 1,5 ml d'acide chlorhydrique à 36 %. On maintient le chauffage pendant 40 mn, puis on amène le milieu à pH 8-9 par addition de 19 ml de triéthylamine. On évapore le solvant sous une pression de 5,2 kPa, à une température inférieure à 70°C puis on

distille le résidu à 61°C sous une pression de 13 Pa. On obtient 246 g de produit.

$[\alpha]_D^{20} = + 5,8^\circ$  (c = 4 ; méthanol).

5 1.3. (R)-4-méthoxyméthyl-1,3-dioxolan-2-one

Dans un ballon muni d'une ampoule à addition et d'un montage à distiller, on introduit 245 g (3,31 mol) de (S)-3-méthoxy-propane-1,2-diol et 560 ml (4,62 mol) de diéthylcarbonate. On chauffe le mélange à 95°C puis on ajoute une solution de méthylate de sodium obtenue à partir de 10 ml de méthanol et de 0,5 g (0,02 mol) de sodium. On distille pendant 2 heures l'éthanol formé au cours de la réaction (température de masse : 95 à 112°C ; température de colonne : 82 à 78°C), puis on refroidit le mélange et on le distille sous une pression de 13 Pa pour séparer l'excès de diéthylcarbonate. On obtient 267 g de produit.

15  $[\alpha]_D^{20} = + 30,3^\circ$  (c = 1 ; dichlorométhane).

20 1.4. 2-Fluoro-4-(phénylméthoxy)benzonitrile

A une solution de 13,3 g (0,106 mol) de 2-fluoro-4-hydroxy-benzonitrile dans 150 ml d'acétonitrile, on ajoute 15,2 ml (0,127 mol) de bromure de benzyle et 29,3 g (0,212 mol) de carbonate de potassium. On agite le mélange au reflux pendant 1 h 30 min, puis on le filtre, on concentre le filtrat sous pression réduite et on dilue l'huile obtenue dans un minimum de dichlorométhane. Après cristallisation par addition d'éther diisopropylique, filtration et séchage, on obtient 20,3 g de produit.

25 30 Point de fusion : 87°C.

35 1.5. 1-méthyl-6-(phénylméthoxy)-1H-indazol-3-amine

On fait chauffer à reflux 20 g (0,088 mol) de 2-fluoro-4-(phénylméthoxy)benzonitrile avec 60 ml d'une solution d'éthanol et 15,45 ml (0,29 mol) d'une solution de méthylhydrazine pendant 11 heures. On refroidit le mélange à 0°C,

FEUILLE DE REMPLACEMENT (REGLE 26)

puis on collecte le précipité par filtration. Le solide est lavé à l'éthanol puis à l'éther. On obtient 20,2 g de produit.

Point de fusion : 150°C.

5

1.6. [1-méthyl-6-(phénylméthoxy)-1*H*-indazol-3-yl]carbamate d'éthyle

A une solution de 19,7 g (0,078 mol) de 1-méthyl-6-(phénylméthoxy)-1*H*-indazol-3-amine dans 200 ml d'un mélange de tétrahydrofurane/eau (9/1), on ajoute 9,8 g d'hydrogénocarbonate de sodium (0,117 mol), puis on ajoute goutte à goutte, en maintenant la température à 25°C, 8,9 ml (0,093 mol) de chloroformiate d'éthyle. On obtient une suspension laiteuse, qu'on laisse sous agitation pendant 30 min, puis on évapore le solvant sous pression réduite. On traite le résidu par du dichlorométhane et de l'eau. On décante la phase organique, on la sèche sur du sulfate de sodium, et on la concentre sous pression réduite. Le produit est cristallisé dans l'éther diisopropylique. On obtient 20,1 g de produit.

Point de fusion : 204°C

1.7. (*S*)-5-méthoxyméthyl-3-[1-méthyl-6-(phénylméthoxy)-1*H*-indazol-3-yl]oxazolidin-2-one

On chauffe à 135°C un mélange de 1,03 g (7,8 mmol) de (*R*)-4-méthoxyméthyl-1,3-dioxolan-2-one et 82 mg (0,6 mmol) de carbonate de potassium dans 30 ml de diméthylformamide anhydre, puis on ajoute en 20 mn, une solution de 1,95 g (6 mmol) de [1-méthyl-6-(phénylméthoxy)-1*H*-indazol-3-yl]carbamate d'éthyle dans 30 ml de diméthylformamide. On agite le milieu réactionnel à 135°C pendant 45 min, puis on le refroidit et on évapore le solvant sous pression réduite. On purifie le résidu sur colonne de silice avec un mélange 50/50 d'acétate d'éthyle et de cyclohexane. Le produit est isolé sous forme d'huile qui cristallise et qui est triturée dans l'éther diisopropylique. On obtient 1,5 g de produit.

FEUILLE DE REMPLACEMENT (REGLE 26)

Point de fusion : 116-117°C

$[\alpha]_D^{20} = +26,1$  (c=1 ; méthanol)

Exemple 2 : (S)-3-(6-hydroxy-1-méthyl-1H-indazol-3-yl)-5-(méthoxyméthyl)oxazolidin-2-one

On hydrogène 3,1 g (8,4 mmol) de (S)-5-(méthoxyméthyl)-3-[1-méthyl-6-(phénylméthoxy)-1H-indazol-3-yl]oxazolidin-2-one dans 40 ml de tétrahydrofurane et 40 ml d'éthanol, en présence de 500 mg de palladium sur charbon à 10% (contenant 50% d'humidité). Après filtration du catalyseur et évaporation du solvant sous pression réduite, on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de silice avec du dichlorométhane et on obtient 2,1 g de produit.

Point de fusion : 50-55°C.

$[\alpha]_D^{20} = +33,8^\circ$  (c=1, méthanol)

Exemple 3 : (S)-5-méthoxyméthyl-3-[1-méthyl-6-(4,4,4-trifluorobutoxy)-1H-indazol-3-yl]oxazolidin-2-one

On agite à reflux pendant 3 h, un mélange de 524 mg (2 mmol) de (S)-3-(6-hydroxy-1-méthyl-1H-indazol-3-yl)-5-(méthoxyméthyl)oxazolidin-2-one, 478 mg (2,5 mmol) de 4,4,4-trifluoro-1-bromobutane et 552 mg (4 mmol) de carbonate de potassium dans 10 ml d'acétonitrile. On refroidit ensuite le mélange, on le filtre, on évapore le solvant sous pression réduite, et on purifie le résidu par recristallisation dans un mélange isopropanol-éther diisopropylique. On obtient 0,4 g de produit sous forme de poudre blanche.

Point de fusion : 103-104°

$[\alpha]_D^{20} = +25,6^\circ$  (c=1, méthanol)

Exemple 4 : (S)-5-méthoxyméthyl-3-[6-(4,4,4-trifluorobutoxy)-1H-indazol-3-yl]oxazolidin-2-one

Un mélange de 0,30 g (0,77 mol) de (S)-5-méthoxyméthyl-3-[1-méthyl-6-(4,4,4-trifluorobutoxy)-1H-indazol-3-yl]oxazolidin-2-one, de 0,47 g (1,9 mol) de peroxyde de

FEUILLE DE REMPLACEMENT (REGLE 26)

benzoyle dans 10 ml de dichlorométhane est porté à reflux pendant 12 h. On évapore le solvant sous pression réduite, on reprend le résidu au méthanol et on filtre l'insoluble. On ajoute ensuite 4 ml de soude à 1N. On agite pendant 15 min. On isole le produit par filtration et on le recrystallise dans le n-butanol. On obtient 0,20 g du produit.

Point de fusion : 184,9°C-185,3°C

$[\alpha]_D^{20} = +11,6^\circ$  (c = 1 ; diméthylsulfoxyde)

10

Exemple 5 : (S)-5-méthoxyméthyl-3-[6-(phénylméthoxy)-1,2-benzisoxazol-3-yl]oxazolidin-2-one

5.1. 2-[[[(1-méthyléthylidène)amino]oxy]-4-(phénylméthoxy)benzonitrile

On agite pendant 30 min, une solution de 7,83 g (0,107 mol) d'acétone oxime dans 200 ml de diméthylformamide, en présence de 12 g (0,11 mol) de t-butanolate de potassium à 95 %. On ajoute ensuite, en 15 min, une solution de 20,3 g (0,089 mol) de 2-fluoro-4-(phénylméthoxy)benzonitrile dans 100 ml de diméthylformamide. On agite le mélange pendant 2 heures puis on le verse dans de l'eau glacée. On filtre le produit cristallisé, on le dissout dans du dichlorométhane, puis on sèche la solution sur sulfate de sodium et on la concentre sous pression réduite. On obtient 21,2 g de produit.

Point de fusion : 102°C.

5.2. 6-(phénylméthoxy)-1,2-benzisoxazol-3-ylamine

On fait réagir 20,2 g (0,072 mol) de 2-[[[(1-méthyléthylidène)amino]oxy]-4-(phénylméthoxy)benzonitrile avec 340 ml d'une solution 4N d'acide chlorhydrique dans l'éthanol pendant 20 heures, puis on évapore le solvant. On triture ensuite le produit cristallisé dans du dichlorométhane, puis on filtre et on dissout le solide dans un minimum de méthanol tiède. On alcalinise la solution avec de l'ammoniaque, puis on dilue avec de l'eau. Après filtration

et lavage à l'eau, on obtient 16,3 g de produit.

Point de fusion : 166°C.

5.3. [6-(phénylméthoxy)-1,2-benzisoxazol-3-yl]carbamate  
5 d'éthyle

A une solution de 10,1 g (0,042 mol) de 6-(phénylméthoxy)-  
1,2-benzisoxazol-3-amine dans 100 ml d'un mélange 9/1 de  
10 tétrahydrofurane et d'eau, on ajoute 8,8 ml (0,092 mol) de  
chloroformiate d'éthyle et 10,6 g (0,126 mol) d'hydrogéo-  
carbonate de sodium. On agite le mélange pendant 18 heures,  
puis on évapore le solvant et on traite le résidu par du  
dichlorométhane et de l'eau. On décante la phase organique,  
on la sèche sur sulfate de sodium et on la concentre sous  
15 pression réduite. Après cristallisation dans l'alcool  
isopropylique et recristallisation dans le n-butanol, on  
obtient 11,5 g de produit.

Point de fusion : 144-146°C.

20 5.4. (S)-5-méthoxyméthyl-3-[6-(phénylméthoxy)-1,2-benziso-  
xazol-3-yl]oxazolidin-2-one

On porte à 140°C, un mélange de 4,5 g (0,034 mol) de 4(R)-  
méthoxyméthyl-1,3-dioxolan-2-one et 0,24 g (1,7 mmol) de  
25 carbonate de potassium dans 35 ml de diméthylformamide  
anhydre puis on ajoute, en 20 mn, une solution de 5,5 g (18  
mmol) de 6-(phénylméthoxy)-1,2-benzisoxazol-3-carbamate  
d'éthyle dans 20 ml de diméthylformamide. On agite le  
milieu à 140°C pendant 40 mn, puis on le refroidit et on  
30 évapore le solvant sous pression réduite. On purifie le  
résidu sur colonne de silice avec un mélange 30/70  
d'acétate d'éthyle et de cyclohexane. Après cristallisation  
dans l'éther diisopropylique, on obtient 4,1 g de produit.

Point de fusion : 92,0-92,1°C.

35  $[\alpha]_D^{20} = + 8,6^\circ$  (c = 1 ; dichlorométhane).

Exemple 6 : (S)-3-(6-hydroxy-1,2-benzisoxazol-3-yl)-5-  
(méthoxyméthyl)oxazolidin-2-one

FEUILLE DE REMPLACEMENT (REGLE 26)



On hydrogène pendant 30 mn, une solution de 3,9 g (0,011 mol) de (S)-5-méthoxyméthyl-3-[6-(phénylméthoxy)-1,2-benzisoxazol-3-yl]oxazolidin-2-one dans 60 ml de tétrahydrofurane et 60 ml d'éthanol, en présence de 1,1 g de palladium sur charbon à 5 % (contenant 50 % d'humidité). On filtre ensuite le cata-lyseur et on évapore le filtrat sous pression réduite. On obtient 2,3 g de produit.  
Point de fusion : 148,7-148,8°C.  
 $[\alpha]_D^{20} = + 14,2^\circ$  (c = 1 ; diméthylsulfoxyde).

10

Exemple 7 : (S)-5-méthoxyméthyl-3-[6-(4,4,4-trifluorobutoxy)-1,2-benzisoxazol-3-yl]oxazolidin-2-one

On agite à reflux pendant 30 mn, un mélange de 1,3 g (4,9 mmol) de (S)-3-(6-hydroxy-1,2-benzisoxazol-3-yl)-5-méthoxyméthyl-oxazolidin-2-one, 1,4 g (7,3 mmol) de 4-bromo-1,1,1-trifluorobutane et 1,4 g (9,8 mmol) de carbonate de potassium dans 20 ml d'acétonitrile. On refroidit ensuite le mélange, on le filtre, on évapore le solvant sous pression réduite et on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de silice avec du dichlorométhane. Après traitement au noir végétal dans du dichlorométhane, on obtient 1,5 g de produit.  
Point de fusion : 120,4-120,5°C.  
 $[\alpha]_D^{20} = + 8,7^\circ$  (c = 1 ; dichlorométhane).

25

Exemple 8 : (R)-5-méthoxyméthyl-3-[6-(phénylméthoxy)-1,2-benzisoxazol-3-yl]oxazolidin-2-one

On porte à 140°C, un mélange de 1,4 g (0,010 mol) de 4(S)-méthoxyméthyl-1,3-dioxolan-2-one et 0,1 g (0,00073 mol) de carbonate de potassium dans 35 ml de diméthylformamide anhydre puis on ajoute, en 20 min, une solution de 2,5 g (0,0080 mol) de 6-(phénylméthoxy)-1,2-benzisoxazol-3-carbamate d'éthyle dans 10 ml de diméthylformamide. On agite le milieu à 140°C pendant 35 min, puis on le refroidit et on évapore le solvant sous pression réduite. On purifie le résidu sur colonne de silice avec un mélange 25/75 d'acétate d'éthyle et de cyclohexane. Après

35

cristallisation dans l'éther diisopropylique, on obtient 1,65 g de produit.

Point de fusion : 92,0-92,2°C.

$[\alpha]_D^{20} = -9,6^\circ$  (c = 1 ; dichlorométhane).

5

Exemple 9 : (R)-3-(6-hydroxy-1,2-benzisoxazol-3-yl)-5-(méthoxyméthyl)oxazolidin-2-one

On hydrogène pendant 30 min, une solution de 21 g (0,059 mol) de (R)-5-méthoxyméthyl-3-[6-(phénylméthoxy)-1,2-benzisoxazol-3-yl]oxazolidin-2-one dans 310 ml de tétrahydrofurane et 310 ml d'éthanol, en présence de 6 g de palladium sur charbon à 5 % (contenant 50 % d'humidité). On filtre ensuite le cata-lyseur et on évapore le filtrat sous pression réduite. On purifie le résidu sur colonne de silice avec un mélange à 2 % de méthanol dans du dichlorométhane. On obtient 2,3 g de produit.

Point de fusion : 151,4-151,5°C.

$[\alpha]_D^{20} = -14,2^\circ$  (c = 1 ; diméthylsulfoxyde).

20

Exemple 10 : (R)-5-méthoxyméthyl-3-[6-(4,4,4-trifluoro-3(R)-hydroxybutoxy)-1,2-benzisoxazol-3-yl]oxazolidin-2-one

On agite au reflux pendant 3 heures, un mélange de 1,0 g (3,8 mmol) de (R)-3-(6-hydroxy-1,2-benzisoxazol-3-yl)-5-(méthoxyméthyl)-oxazolidin-2-one, 1,8 g (6,2 mmol) de tosylate de 4,4,4-trifluoro-3(R)-hydroxybutyle et 1,0 g (7,6 mmol) de carbonate de potassium dans 25 ml d'acétonitrile. On refroidit ensuite le mélange, on évapore le solvant sous pression réduite, on reprend le résidu avec de l'acétate d'éthyle puis on le lave à l'eau. On sèche la phase organique sur sulfate de sodium, on la concentre sous pression réduite et on chromatographie le produit obtenu sur colonne de silice avec un mélange à 1 % de méthanol dans du dichlorométhane. Après recristallisation dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'éther diisopropylique, on obtient 0,6 g de produit.

Point de fusion : 147°C.

$[\alpha]_D^{20} = +16,6^\circ$  (c = 1 ; dichlorométhane).

FEUILLE DE REMPLACEMENT (REGLE 26)

Exemple 11 : (S)-5-hydroxyméthyl-3-[6-(4,4,4-trifluorobutoxy)-1,2-benzisoxazol-3-yl]oxazolidin-2-one

- 5 11.1. (S)-5-phénylméthoxyméthyl-3-[6-(phénylméthoxy)-1,2-benzisoxazol-3-yl]oxazolidin-2-one

On chauffe à 140°C un mélange de 4,2 g (0,02 mol) de (R)-4-phénylméthoxyméthyl-1,3-dioxolan-2-one et 0,14 g (1,0 mmol)  
10 de carbonate de potassium dans 50 ml de diméthylformamide anhydre, puis on ajoute en 10 min, une solution de 3,1 g (1,0 mmol) de 6-(phénylméthoxy)-1,2-benzisoxazol-3-carbamate d'éthyle dans 10 ml de diméthylformamide. On agite le milieu réactionnel à 140°C pendant 30 mn, puis on  
15 le refroidit et on évapore le solvant sous pression réduite. On purifie le résidu sur colonne de silice avec un mélange à 20 % d'acétate d'éthyle dans du cyclohexane. On obtient 2,0 g de produit.

20 Point de fusion : 98-99°C.

$[\alpha]_D^{20} = -1,0^\circ$  (c = 1 ; dichlorométhane).

11.2. (S)-5-hydroxyméthyl-3-(6-hydroxy-1,2-benzisoxazol-3-yl)oxazolidin-2-one

25

On hydrogène pendant 50 min, une solution de 1,7 g (0,040 mol) de (S)-5-phénylméthoxyméthyl-3-[6-(phénylméthoxy)-1,2-benzisoxazol-3-yl]oxazolidin-2-one dans 20 ml de tétrahydro-furane et 2 ml d'une solution 3N d'acide  
30 chlorhydrique dans l'éthanol, en présence de 0,5 g de palladium sur charbon à 5 % (contenant 50 % d'humidité). On filtre ensuite le cata-lyseur et on évapore le filtrat sous pression réduite. Après trituration du résidu dans du dichlorométhane, on obtient 0,85 g de produit.

35 Point de fusion : 226-228°C.

$[\alpha]_D^{20} = +18,1^\circ$  (c = 1 ; diméthylsulfoxyde).

11.3. (S)-5-hydroxyméthyl-3-[6-(4,4,4-trifluorobutoxy)-1,2-benzisoxazol-3-yl]oxazolidin-2-one

FEUILLE DE REMPLACEMENT (REGLE 26)

On agite à reflux pendant 1 heure, un mélange de 0,75 g (0,030 mol) de (S)-5-hydroxyméthyl-3-(6-hydroxy-1,2-benziso-xazol-3-yl)oxazolidin-2-one, 0,63 g (3,3 mmol) de 4-bromo-1,1,1-trifluorobutane et 0,83 g (6,0 mmol) de carbonate de potassium dans 12 ml de diméthylformamide et 2,5 ml d'acéto-nitrile, puis on le refroidit, on le verse dans de l'eau et on filtre le précipité. Après lavage à l'eau puis à l'éther de pétrole et chromatographie sur colonne de silice avec un mélange à 50 % d'acétate d'éthyle dans du dichlorométhane, on obtient 0,70 g de produit.

Point de fusion : 159,6-159,9°C.

$[\alpha]_D^{20} = + 12,1^\circ$  (c = 1; dichlorométhane).

Exemple 12 : (R)-5-(méthoxyméthyl)-3-(6-éthényl-1,2-benzisoxazol-3-yl)oxazolidin-2-one

12.1. trifluorométhanesulfonate de [(R)-5-(méthoxyméthyl)-2-oxo-3-oxazolidinyl]-1,2-benzisoxazol-6-yle

A une solution de 11 g (0,042 mol) de (R)-5-(méthoxyméthyl)-3-(6-hydroxy-1,2-benzisoxazol-3-yl)oxazolidin-2-one dans 110 ml de pyridine, on ajoute à 0°C, en 10 min, 8,4 ml (0,050 mol) d'anhydride trifluorométhanesulfonique. On agite la solution pendant 18 heures puis on la verse dans une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 2N glacée. On extrait le produit avec de l'acétate d'éthyle puis on sèche la phase organique sur sulfate de sodium et on la concentre sous pression réduite. On obtient 16,5 g de produit.

Point de fusion : 94°C.

12.2. (R)-5-(méthoxyméthyl)-3-(6-éthényl-1,2-benzisoxazol-3-yl)oxazolidin-2-one

On agite pendant 2 heures, à reflux, un mélange de 14,9 g (0,038 mol) de trifluorométhanesulfonate de [(R)-5-(méthoxy-méthyl)-2-oxo-3-oxazolidinyl]-1,2-benzisoxazol-6-yle, 12,3 g (0,038 mol) de tributylvinylétain, 765 mg (0,66 mmol) de tétrakis(triphénylphosphine)palladium et 4,8 g

FEUILLE DE REMPLACEMENT (REGLE 26)

(0,11 mol) de chlorure de lithium dans 160 ml de dioxane. On évapore ensuite le solvant sous pression réduite, on reprend le résidu avec de l'acétate d'éthyle, on filtre sur silice, on lave la phase organique avec de l'eau, on la  
5 sèche sur sul-fate de sodium et on la concentre sous pression réduite. On redissout l'huile obtenue dans de l'acétonitrile, on lave avec de l'hexane et on concentre la solution. Par chromato-graphie du résidu sur colonne de silice avec un mélange à 30 % d'acétate d'éthyle dans du  
10 cyclohexane, on obtient 16,5 g de produit.  
Point de fusion : 79,2-79,4°C.  
[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = - 5,4° (c = 1 ; dichlorométhane)

Exemple 13 : trans-(R)-5-(méthoxyméthyl)-3-[6-(5,5,5-  
15 trifluoro-4(R)-hydroxypent-1-ényl)-1,2-benzisoxazol-3-  
yl]oxazolidin-2-one

13.1. (R)-5-Méthoxyméthyl-3-(6-formyl-1,2-benzisoxazol-3-yl)oxazolidin-2-one  
20

On fait passer un courant d'ozone à - 40°C, pendant 2 heures, dans une solution de 8,0 g (0,029 mol) de (R)-5-(méthoxy-méthyl)-3-(6-éthényl-1,2-benzisoxazol-3-yl)oxazolidin-2-one dans 210 ml de dichlorométhane, puis on  
25 chasse l'ozone par un courant d'argon et on ajoute 10,7 ml (0,15 mol) de sulfure de diméthyle. On agite pendant 3 heures en laissant la température remonter jusqu'à la température ambiante, puis on évapore le solvant sous pression réduite. Par chromatographie du résidu sur colonne  
30 de silice avec un mélange à 30 % d'acétate d'éthyle dans du cyclohexane, on obtient 5,0 g de produit.  
Point de fusion : 116°C.

13.2. trans-(R)-5-(méthoxyméthyl)-3-[6-(5,5,5-trifluoro-  
35 4(R)-hydroxypent-1-ényl)-1,2-benzisoxazol-3-yl]oxazolidin-2-one

On agite à reflux pendant 2 heures, un mélange de 1,8 g (6,5 mmol) de (R)-5-méthoxyméthyl-3-(6-formyl-1,2-

benzisoaxazol-3-yl)oxazolidin-2-one, 4,0 g (7,8 mmol) d'iodure de (4,4,4-trifluoro-3(R)-hydroxybutyl)triphénylphosphonium et 1,25 g (9,1 mmol) de carbonate de potassium dans 1,4 ml de formamide et 18 ml de dioxane puis on le  
5 verse dans de l'eau glacée. On extrait ensuite le produit avec de l'acétate d'éthyle, on sèche la phase organique sur sulfate de sodium et on la concentre sous pression réduite. Après chromatographie du résidu sur colonne de silice avec un mélange à 30 % d'acétate d'éthyle dans du cyclohexane et  
10 trituration dans l'éther diisopropylique, on obtient 1,2 g de produit.

Point de fusion : 141,1-141,6°C.

$[\alpha]_D^{20} = + 15,8^\circ$  (c = 1 ; dichlorométhane)

15 Exemple 14 : (R)-5-(méthoxyméthyl)-3-[6-(5,5,5-trifluoro-4(R)-hydroxypentyl)-1,2-benzisoaxazol-3-yl]oxazolidin-2-one

On hydrogène pendant 30 min un mélange de 1,0 g (0,0026 mol) de trans-(R)-5-(méthoxyméthyl)-3-[6-(5,5,5-trifluoro-  
20 4(R)-hydroxy-1-pentényl)-1,2-benzisoaxazol-3-yl]oxazolidin-2-one dans 30 ml d'éthanol, en présence de 0,22 g de palladium sur charbon à 5 % contenant 50 % d'eau. Après filtration, on concentre le filtrat sous pression réduite. Par chromatogra-  
25 phie du résidu sur colonne de silice avec un mélange à 1,5 % de méthanol dans du dichlorométhane et trituration dans un mélange d'éther de pétrole et d'éther diisopropylique, on obtient 0,88 g de produit.

Point de fusion : 129,0-129,4°C.

$[\alpha]_D^{20} = + 4,9^\circ$  (c = 1 ; dichlorométhane).

30

Exemple 15 : (R)-5-hydroxyméthyl-3-[6-(5,5,5-4(R)hydroxypentyl)-1,2-benzisoaxazol-3-yl]oxazolidin-2-one

A une solution de 0,495 g (1,27 mmol) de (R)-5-  
35 (méthoxyméthyl)-3-[6-(5,5,5-trifluoro-4(R)-hydroxypentyl)-1,2-benzisoaxazol-3-yl]oxazolidin-2-one dans 5 ml de dichlorométhane sont ajoutés goutte à goutte, à 0°C, 3,8 ml (3,8 mmol) d'une solution 1M de tribromure de bore dans le dichlorométhane. Après 2 h de réaction, le milieu est dilué

avec du dichlorométhane et traité avec de l'ammoniaque dilué jusqu'à un pH légèrement basique. La phase organique est séparée, séchée sur sulfate de sodium et évaporée. Par chromatographie sur colonne de silice avec un mélange  
5 d'acétate d'éthyle et de cyclohexane puis trituration dans l'acétate d'éthyle, on obtient 0,12 g de produit.

Point de fusion : 135,1-136,2 °C

$[\alpha]_D^{20} = 0,0^\circ$  (c = 1 ; méthanol).

10 Exemple 16 : (S)-5-méthoxyméthyl-3-[6-(phénylméthoxy)-1,2-benzisothiazol-3-yl]oxazolidin-2-one

16.1. 6-(phénylméthoxy)-1,2-benzisothiazol-3-amine

15 On porte pendant 5h, dans un autoclave à 100°C, un mélange de 13,2 g (0,058 mol) de 2-fluoro-4-(phénylméthoxy)benzonitrile et de 1,85 g (0,058 mol) de soufre, dans 15 ml (0,58 mol) d'ammoniac et 50 ml de méthylglycol. On évapore ensuite le méthylglycol sous  
20 pression réduite. On reprend le mélange par du dichlorométhane, on filtre l'insoluble, puis on évapore le solvant sous pression réduite. Le produit est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec du cyclohexane et de l'acétate d'éthyle, dans des proportions 60/40. Puis  
25 une deuxième purification par chromatographie sur colonne de silice avec un mélange d'éther diisopropylique et de méthanol dans des proportions 99/1 conduit à 1,7 g de produit.

Point de fusion : 158°C

30

16.2. [6-(phénylméthoxy)-1,2-benzisothiazol-3-yl]carbamate d'éthyle

Selon le procédé de l'exemple 1.6., on obtient 1,19 g de  
35 [6-(phénylméthoxy)-1,2-benzisothiazol-3-yl]carbamate d'éthyle, à partir de 1,28 g (0,005 mol) de 6-(phénylméthoxy)-1,2-benzisothiazol-3-amine.

Point de fusion : 149-150°C

16.3. (S)-5-méthoxyméthyl-3-[6-(phénylméthoxy)-1,2-benzisothiazol-3-yl]oxazolidin-2-one

Selon le procédé décrit à l'exemple 1.7., on obtient 0,4 g de (S)-5-méthoxyméthyl-3-[6-(phénylméthoxy)-1,2-benzisothiazol-3-yl]oxazolidin-2-one, à partir de 0,57 g (1,73 mmol) de [6-(phénylméthoxy)-1,2-benzisothiazol-3-yl]carbamate d'éthyle, 0,29 g (2,2 mmol) de (R)-4-méthoxyméthyl-1,3-dioxolan-2-one, et de 24 mg (0,17 mmol) de carbonate de potassium.

Point de fusion : 105-106°C

$[\alpha]_D^{20} = +9,9^\circ$  (c = 1 ; méthanol)

Exemple 17 : (S)-5-méthoxyméthyl-3-[6-(4,4,4-trifluorobutoxy)-1,2-benzisothiazol-3-yl]oxazolidin-2-one

17.1. (S)-5-méthoxyméthyl-3-(6-hydroxy-1,2-benzisothiazol-3-yl)oxazolidin-2-one

A la solution de 2,10 g (5,67 mmol) de (S)-5-méthoxyméthyl-3-[6-(phénylméthoxy)-1,2-benzisothiazol-3-yl]oxazolidin-2-one dans 76 ml de dichlorométhane, refroidie à -8°C, on ajoute, en 4 h, 8,7 ml (68 mmol) de diméthylaniline et 6,9 g (0,051 mol) de chlorure d'aluminium en trois fois. Le mélange est versé sur de l'eau glacée et le produit est extrait avec du dichlorométhane. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium, et concentrée sous pression réduite. Après purification par chromatographie sur colonne de silice avec du dichlorométhane et du méthanol, dans des proportions 99/1, et trituration dans l'éther diisopropylique, on obtient 1,4 g de produit.

Point de fusion : 142-142°C

17.2. (S)-5-méthoxyméthyl-3-[6-(4,4,4-trifluorobutoxy)-1,2-benzisothiazol-3-yl]oxazolidin-2-one

Selon le procédé de l'exemple 3., on obtient 0,42 g de (S)-5-méthoxyméthyl-3-[6-(4,4,4-trifluorobutoxy)-1,2-benzisothiazol-3-yl]oxazolidin-2-one, à partir de 0,4 g

FEUILLE DE REMPLACEMENT (REGLE 26)



(1,43 mmol) de (S)-5-méthoxyméthyl-3-(6-hydroxy-1,2-benzisothiazol-3-yl)oxazolidin-2-one, 0,34 g (1,25 mmol) de bromure de 4,4,4-trifluorobutyle et de 0,42 g (3,1 mmol) de carbonate de potassium dans 8 ml d'acétonitrile.

5 Point de fusion : 78-79°C

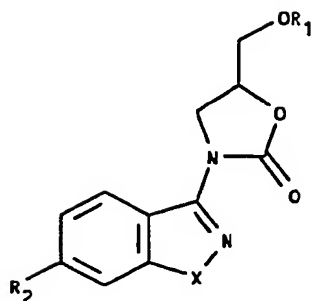
$[\alpha]_D^{20} = + 8,9^\circ$  (c = 1 ; méthanol).

Le tableau suivant rassemble quelques composés selon l'invention, avec leurs caractéristiques physiques.

10

La configuration notée R et/ou S ainsi que 5R et/ou 5S se réfère à l'hétérocycle oxazolidinone, et la configuration notée 3R, 3S, et 4R se réfère à la chaîne R<sub>2</sub>.

Tableau



(I)

N°	X	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Config.	F (°C)	$[\alpha]_D^{20}$ c=1 ; CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>
1	O	Me	Bn-O	R	92,0-92,2	-9,6°
2	O	Me	Bn-O	S	92,0-92,1	+8,6°
3	O	Me	H-O	R	151,4-151,5	-14,2°*
4	O	Me	H-O	S	148,7-148,8	+14,2°*
5	O	Me	F <sub>3</sub> C-CHOH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O	3R,5R	147,0	+16,6
6	O	Me		R	106,0-107,2	-7,5°
7	O	H	H-O	S	226-228	+18,1°*
8	O	H	Bn-O	R	166,3-166,8	-14,0°
9	O	H	F <sub>3</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O	S	159,6-159,9	+12,1°
10	O	Me	F <sub>3</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O	S	120,4-120,5	+8,7°
11	O	Me	F <sub>3</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O	R	132-133	-11,2°
12	O	Me	3-Cl-Bn-O	R	143,5-144,1	-7,5°
13	O	Me	4-Cl-Bn-O	R	178,7	-8,6°
14	O	Me	4-F-Bn-O	R	145,8-146,0	-8,6°
15	O	Me	4-NO <sub>2</sub> -Bn-O	R	189,9-190,0	-9,1°
16	O	Me	F <sub>3</sub> C-CH=CH-CH <sub>2</sub> -O	R,trans	120,8-121,1	-8,7°
17	O	Me	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O	R	92,1-92,2	-10,0°
18	O	Me	CH <sub>3</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O	R	94-95	-9,7°
19	O	Me	CH <sub>2</sub> =CH	R	79,2-79,4	-5,4°
20	O	Me	F <sub>3</sub> C-CHOH-CH <sub>2</sub> -CH=CH	4R,5R, trans	141,1-141,6	+15,8°
21	O	Me	F <sub>3</sub> C-CHOH-CH <sub>2</sub> -CH=CH	4R,5S, trans	130,1-130,3	+21,2°
22	O	Me	F <sub>3</sub> C-CHOH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	4R,5R	129,0-129,4	+4,9°
23	O	Me	F <sub>3</sub> C-CHOH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	4R,5S	111,3-111,7	+19,8°
24	O	H	F <sub>3</sub> C-CHOH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	4R,5R	135,1-136,2	0,0°**
25	O	Me	Ph-CH=CH	R,trans	167,2	+2,7
26	O	Me	Ph-CH=CH	R,cis	53-58	-3,1°

FEUILLE DE REMPLACEMENT (REGLE 26)

N°	X	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Config.	F (°C)	$[\alpha]_D^{20}$ c=1 ; CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>
27	O	Me	Ph-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	R	88,0-88,2	-8,9°
28	O	Me	F <sub>3</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH=CH	R, cis	67,0	-7,4°
29	O	Me	F <sub>3</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH=CH	S, cis	67,1-67,8	+6,9°
30	O	Me	F <sub>3</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	R	76,7-76,8	-7,9°
31	O	Me	F <sub>3</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	S	71,6-72,1	+7,8°
32	S	Me	Bn-O	R	104-105	-10,2°**
33	S	Me	Bn-O	S	105-106	+9,9°**
34	S	Me	F <sub>3</sub> C-CHOH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O	3R, 5R	80-82	+14,9°**
35	S	Me	F <sub>3</sub> C-CHOH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O	3R, 5S	98-99	+35,2°**
36	S	Me	F <sub>3</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O	R	79-80	-9,7°**
37	S	Me	F <sub>3</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O	S	78-79	+8,9°**
38	NMe	Me	H-O	R	50-55	-32,8°**
39	NMe	Me	H-O	S	50-55	+33,8°**
40	NMe	Me	Bn-O	R	116-117	-26,1°**
41	NMe	Me	Bn-O	S	116-117	+26,1°**
42	NMe	Me	F <sub>3</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O	R	104-105	-21,8°**
43	NMe	Me	F <sub>3</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O	S	103-104	+25,6°**
44	NMe	Me	F <sub>3</sub> C-CHOH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O	3R, 5R	135-136	0,0°**
45	NMe	Me	F <sub>3</sub> C-CHOH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O	3R, 5S	98-100	+48,0°**
46	NH	Me	F <sub>3</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O	R	184,7-185,0	-10,5°*
47	NH	Me	F <sub>3</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O	S	184,9-185,3	+11,6°*

\* : c=1 ; Diméthylsulfoxyde

\*\* : c=1 ; Méthanol

Les composés de l'invention ont fait l'objet d'essais pharmacologiques permettant de déterminer leur pouvoir inhibiteur de la monoamine oxydase A et de la monoamine oxydase B.

5

Les mesures des activités MAO-A et MAO-B in vitro ont été réalisées en utilisant comme source d'enzyme un homogénat de cerveau de rat, selon la méthode décrite par C. Fowler et M. Strolin-Benedetti, dans J. Neurochem., 40, 1534-1541

10 (1983).

Le dosage standard consiste à homogénéiser le cerveau de rat dans 20 volumes de tampon phosphate 0,1 M (pH = 7,4) et à préincuber 100  $\mu$ l d'homogénat (5 mg de tissu) à 37°C pendant 20 minutes, en l'absence ou en présence de différentes concentrations en inhibiteur étudié. La réaction est démarrée par l'addition de [ $^{14}$ C]sérotonine ([ $^{14}$ C]5HT, concentration finale 125  $\mu$ M) pour la mesure de l'activité de la MAO-A ou de [ $^{14}$ C]phényléthylamine ([ $^{14}$ C]PEA, concentration finale 8  $\mu$ M) pour la mesure de l'activité MAO-B, dans un volume final de 500  $\mu$ l. Après 5 minutes d'incubation pour la [ $^{14}$ C]5HT et 1 minute d'incubation pour la [ $^{14}$ C]PEA, la réaction est arrêtée par addition de 200  $\mu$ l d'acide chlorhydrique 4N.

25 Les métabolites radioactifs issus de la désamination oxydative sont alors séparés du substrat non transformé, par extraction en phase organique, et quantifiés par comptage de la radio-activité.

Les activités inhibitrices vis à vis de la MAO-A et de la MAO-B sont données respectivement par les constantes d'inhibition  $K_i$  (MAO-A) et  $K_i$  (MAO-B).

Pour les composés de l'invention, les  $K_i$  (MAO-A) varient entre 15 nM et des valeurs supérieures à 1  $\mu$ M et les  $K_i$  (MAO-B) entre 1 nM et des valeurs supérieures à 1  $\mu$ M.

35

Certains composés de l'invention sont des inhibiteurs sélectifs de la MAO-B, le rapport  $K_i(\text{MAO-A})/K_i(\text{MAO-B})$  pouvant être de l'ordre de  $10^3$ .

D'autres sont cependant des inhibiteurs mixtes de la MAO-A et de la MAO-B, le rapport  $K_i(\text{MAO-A})/K_i(\text{MAO-B})$  pouvant être inférieur à 10.

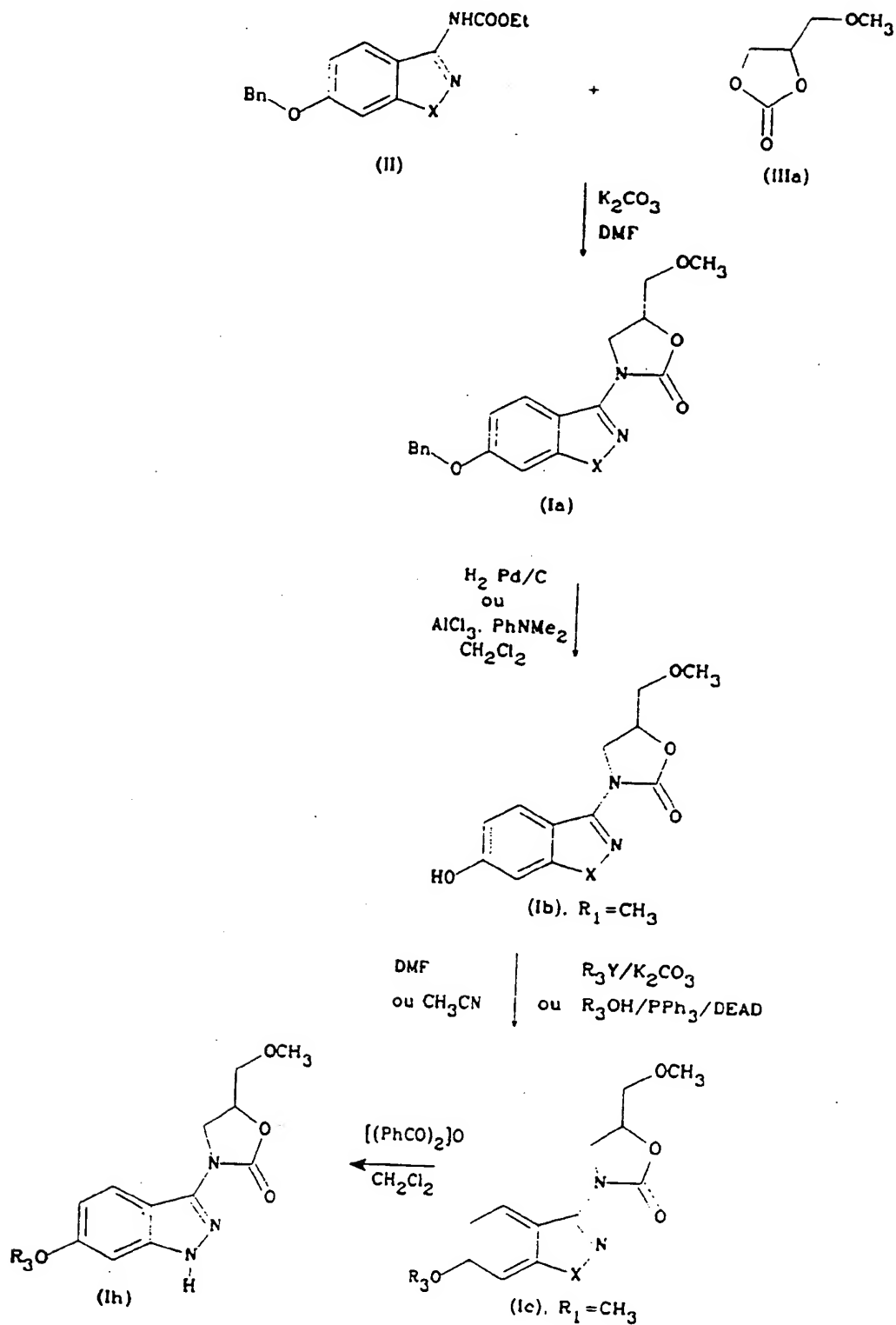
5 Les résultats obtenus montrent que les composés de l'invention peuvent être utilisés pour la préparation de médicaments inhibiteurs sélectifs de la MAO-B ou inhibiteurs mixtes de la MAO-A et de la MAO-B, ces médicaments trouvant leur emploi en thérapeutique notamment  
10 dans le traitement des états dépressifs de toute nature, les psychoses dépressives séniles, l'hypobulia, les phobies sociales, les troubles de l'humeur, dans l'amélioration des performances cérébrales générales, dans la prévention et le traitement des maladies neurodégénératives comme la maladie  
15 de Parkinson, la maladie d'Alzheimer et tous les troubles de la mémoire, dans l'anxiété, les attaques de panique, le traitement de la dépendance et du sevrage liés à la consommation de tabac, d'alcool, et/ou de stupéfiants, et la perte d'appétit.

20 Les composés de l'invention peuvent être présentés, en association avec des excipients, sous forme de compositions formulées en vue de l'administration par voie orale, parentérale ou rectale, par exemple sous forme de  
25 comprimés, dragées, capsules, solutions, suspensions ou suppositoires.

Par voie orale, la dose de principe actif administrée peut atteindre 50 mg/kg/jour, en une ou plusieurs prises.

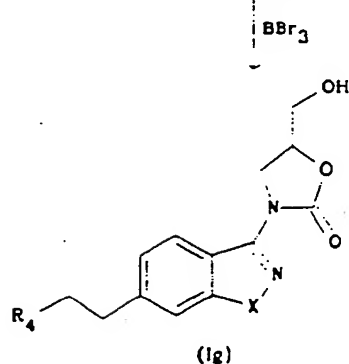
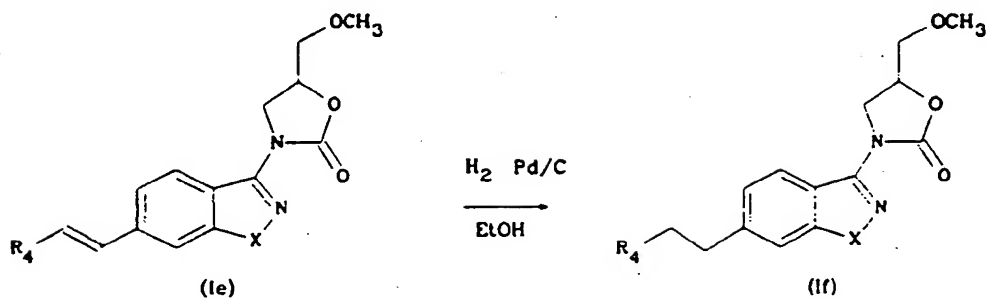
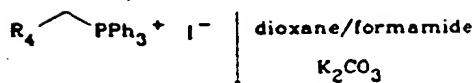
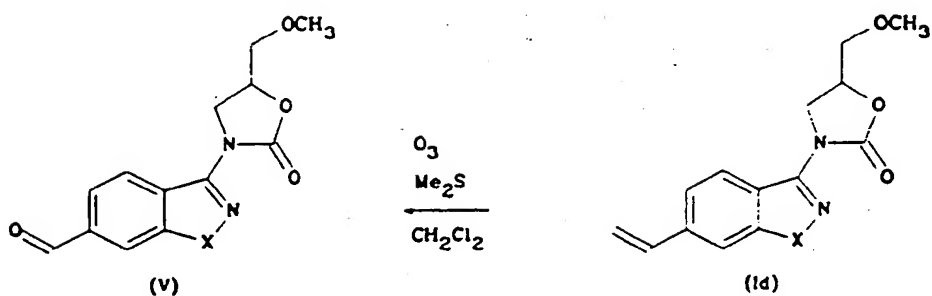
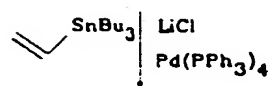
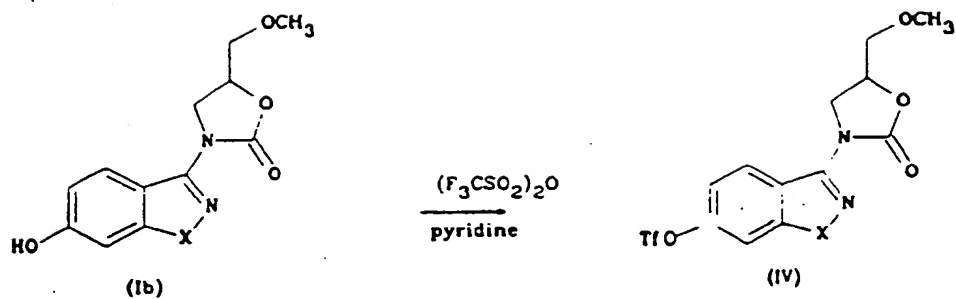
30 Par voies parentérale et rectale, elle peut atteindre 10 mg/kg/jour, en une ou plusieurs prises.

## Annexe 1



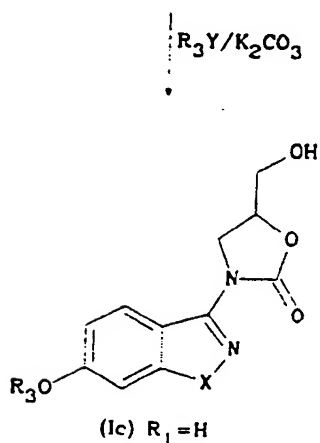
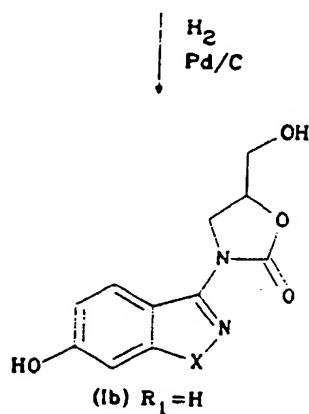
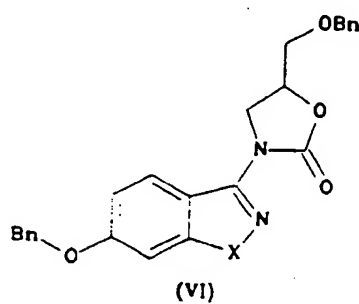
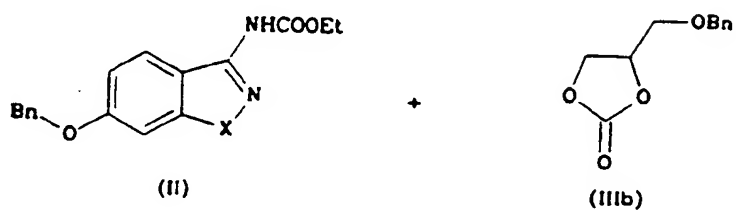
FEUILLE DE REMPLACEMENT (REGLE 26)

## Annexe 2



FEUILLE DE REMPLACEMENT (REGLE 26)

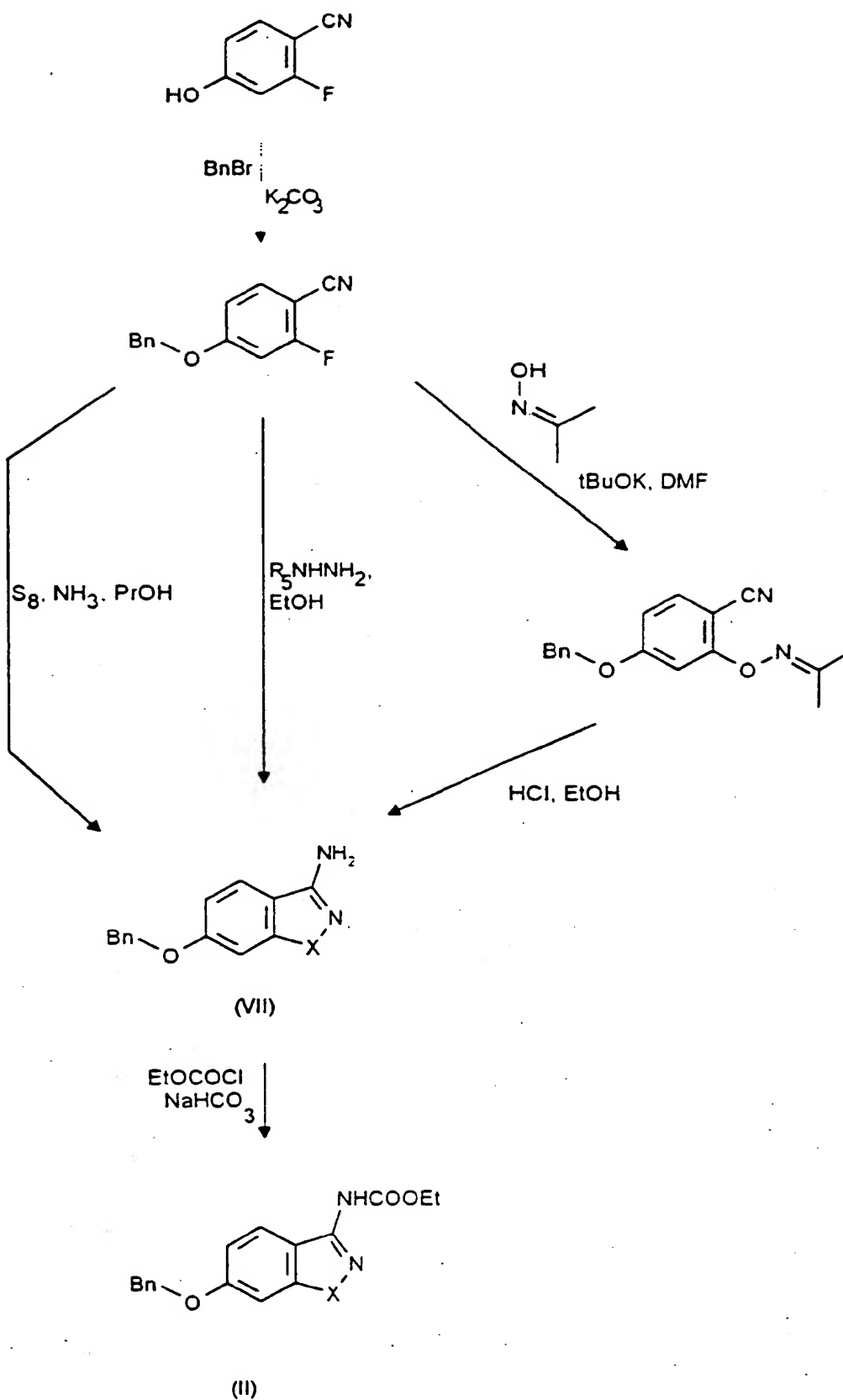
## Annexe 3



FEUILLE DE REMPLACEMENT (REGLE 26)



## Annexe 4



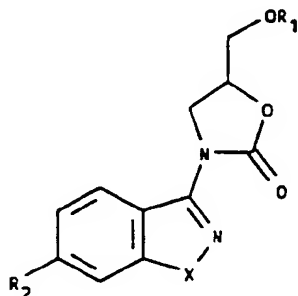
FEUILLE DE REMPLACEMENT (REGLE 26)

## Revendications

1. Dérivés de 5-(hydroxyméthyl)oxazolidin-2-one de formule générale (I)

5

10



(I)

dans laquelle :

15 X représente un atome d'oxygène, un atome de soufre, ou un groupe NR, R étant un atome d'hydrogène, ou une chaîne alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, linéaire ou ramifiée,

R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle, et R<sub>2</sub> représente :

20 (i) un groupe R<sub>3</sub>O dans lequel R<sub>3</sub> représente soit un atome d'hydrogène, soit un groupe benzyle éventuellement substitué par un atome d'halogène ou par un groupe nitro ou méthylènedioxy, soit un groupe méthoxyéthyle, butyle, 4,4,4-trifluorobutyle, 4,4,4-trifluoro-3-hydroxybutyle ou 25 4,4,4-trifluorobut-2-ényle,

ou (ii) un groupe -CH=CH-R<sub>4</sub> ou -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-R<sub>4</sub> et dans lequel R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe phényle, 3,3,3-trifluoropropyle ou 3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyle, sous forme d'énantiomères ou de diastéréoisomères, ou de 30 mélanges de ces différentes formes, y compris de mélanges racémiques.

2. Dérivés de 5-(hydroxyméthyl)oxazolidin-2-one de formule générale (I), dans laquelle :

35 X représente un atome d'oxygène, un atome de soufre, ou un groupe NR, R étant un atome d'hydrogène, ou une chaîne alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, linéaire ou ramifiée,

R<sub>1</sub> représente un groupe méthyle ou un atome d'hydrogène, et R<sub>2</sub> représente un groupe R<sub>3</sub>O dans lequel R<sub>3</sub> représente soit

un atome d'hydrogène, soit un groupe benzyle éventuellement substitué par un atome d'halogène ou par un groupe nitro ou méthylènedioxy, soit un groupe méthoxyéthyle, butyle, 4,4,4-trifluorobutyle, 4,4,4-trifluoro-3-hydroxybutyle ou  
5 4,4,4-trifluorobut-2-ényle,  
sous forme d'énantiomères ou de diastéréoisomères, ou de mélanges de ces différentes formes, y compris de mélanges racémiques.

10 3. Dérivés de 5-(hydroxyméthyl)oxazolidin-2-one de formule générale (I), dans laquelle :

X représente un atome d'oxygène, un atome de soufre, ou un groupe NR, R étant un atome d'hydrogène, ou une chaîne alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, linéaire ou ramifiée,

15 R<sub>1</sub> représente un groupe méthyle ou un atome d'hydrogène, et R<sub>2</sub> représente un groupe -CH=CH-R<sub>4</sub> ou -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-R<sub>4</sub> et dans lequel R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe phényle, 3,3,3-trifluoropropyle ou 3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyle,

20 sous forme d'énantiomères ou de diastéréoisomères, ou de mélanges de ces différentes formes, y compris de mélanges racémiques.

4. Dérivés de 5-(hydroxyméthyl)oxazolidin-2-one de formule  
25 générale (I), dans laquelle :

X représente un atome d'oxygène,

R<sub>1</sub> représente un groupe méthyle ou un atome d'hydrogène, et R<sub>2</sub> représente :

(i) un groupe R<sub>3</sub>O dans lequel R<sub>3</sub> représente soit un atome  
30 d'hydrogène, soit un groupe benzyle, éventuellement substitué par un atome d'halogène ou par un groupe nitro ou méthylènedioxy, soit un groupe méthoxyéthyle, butyle, 4,4,4-trifluorobutyle, 4,4,4-trifluoro-3-hydroxybutyle ou 4,4,4-trifluorobut-2-ényle,

35 ou (ii) un groupe -CH=CH-R<sub>4</sub> ou -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-R<sub>4</sub> et dans lequel R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe phényle, 3,3,3-trifluoropropyle ou 3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyle, sous forme d'énantiomères ou de diastéréoisomères, ou de mélanges de ces différentes formes, y compris de mélanges

racémiques.

5. Dérivés de 5-(hydroxyméthyl)oxazolidin-2-one de formule générale (I), dans laquelle :

5 X représente un atome d'oxygène,

R<sub>1</sub> représente un groupe méthyle ou un atome d'hydrogène, et

R<sub>2</sub> représente soit un groupe hydroxyle, soit un groupe phénylméthoxyle, éventuellement substitué par un atome d'halogène ou par un groupe nitro ou méthylènedioxy, soit

10 un groupe 4,4,4-trifluorobutoxyle, soit un groupe 4,4,4-trifluoro-3-hydroxybutoxyle,

sous forme d'énantiomères ou de diastéréoisomères, ou de mélanges de ces différentes formes, y compris de mélanges racémiques.

15

6. La (S)-5-méthoxyméthyl-3-[6-(4,4,4-trifluorobutoxy)-1,2-benzisoxazol-3-yl]oxazolidin-2-one.

7. Procédé de préparation des composés de formule (I) dans laquelle :

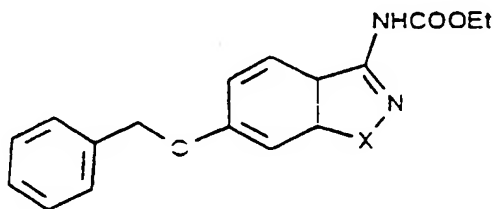
20 X représente un atome d'oxygène, ou un atome de soufre, ou un groupe NR, R étant un atome d'hydrogène, ou une chaîne alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, linéaire ou ramifiée,

R<sub>1</sub> représente un groupe méthyle,

25 R<sub>2</sub> représente un groupe R<sub>3</sub>O dans lequel R<sub>3</sub> représente soit un atome d'hydrogène, soit un groupe benzyle, éventuellement substitué par un atome d'halogène ou par un groupe nitro ou méthylènedioxy, soit un groupe méthoxyéthyle, butyle, 4,4,4-trifluorobutyle, 4,4,4-

30 trifluoro-3-hydroxybutyle ou 4,4,4-trifluorobut-2-ényle, procédé caractérisé en ce que l'on traite le composé de formule (II)

35



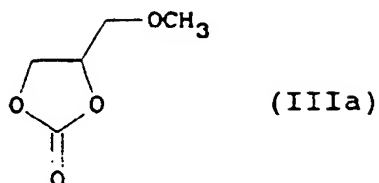
(II)

par l'un des isomères 4(R) ou 4(S) de la 4-méthoxyméthyl-

FEUILLE DE REMPLACEMENT (REGLE 26)

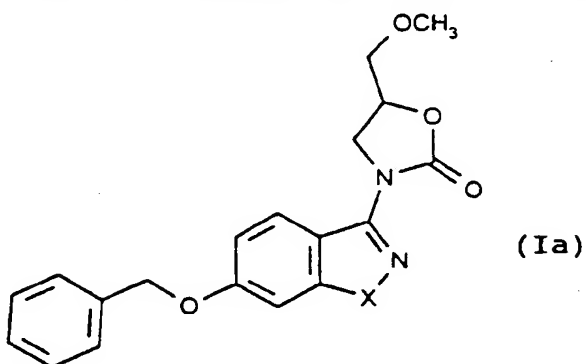
1,3-dioxolan-2-one de formule (IIIa)

5



10 en présence de carbonate de potassium, pour obtenir l'isomère 5(S) ou 5(R) du composé de formule (Ia)

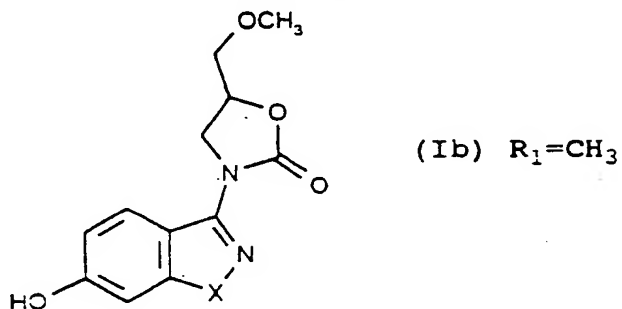
15



20

que l'on débenzyle par hydrogénation catalytique, ou à l'aide d'un acide de Lewis, pour obtenir l'isomère 5(S) ou 5(R) du composé de formule ((Ib),  $R_1=CH_3$ )

25



30

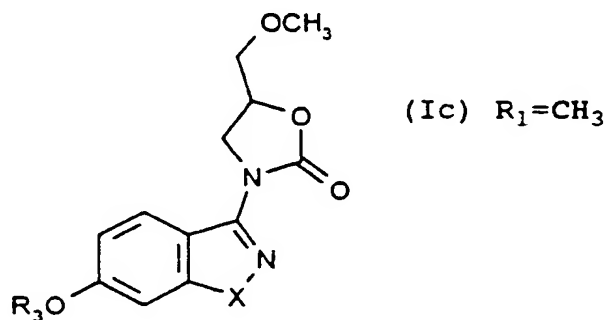
que l'on traite

35 soit par un composé de formule  $R_3Y$  dans laquelle  $R_3$  est défini comme dans la formule (I), à l'exception des valeurs hydrogène et benzyle non substitué, et Y est un groupement partant tel qu'un atome de chlore ou de brome ou un groupe tosyloxy, en présence de carbonate de potassium,

FEUILLE DE REMPLACEMENT (REGLE 26)

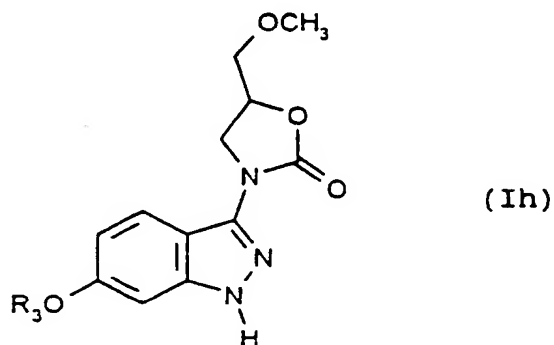
soit par un composé de formule  $R_3OH$  dans laquelle  $R_3$  est défini comme précédemment, en présence de triphénylphosphine et d'azodicarboxylate de diéthyle, pour obtenir les isomères 5(S) ou 5(R) des composés de formule 5 ((Ic)  $R_1=CH_3$ )

10



15 et, si nécessaire, on traite les composés tels que  $X=NCH_3$  par du peroxyde de benzoyle pour obtenir les composés de formule (Ih) dans lesquels  $X=NH$

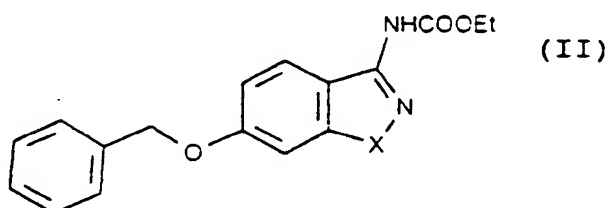
20



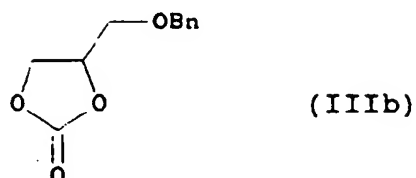
25

8. Procédé de préparation des composés de formule (I) dans laquelle  $R_1$  représente un atome d'hydrogène, les substituants X et  $R_2$  ayant la même signification que précédemment, caractérisé en ce que l'on traite le 6-phénylméthoxy-1,2-benzisoxazol-3-carbamate d'éthyle de formule (II)

35

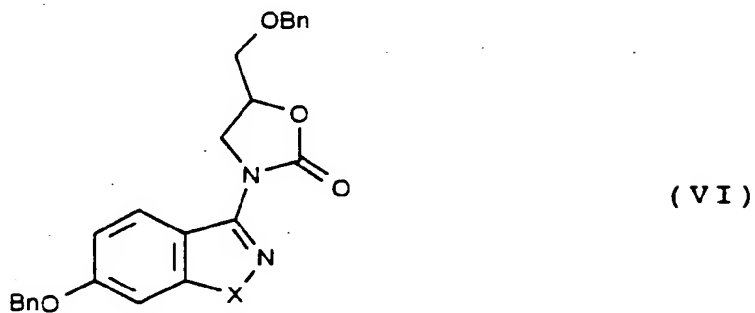


par l'un des isomères 4(S) ou 4(R) de la 4-phénylméthoxy méthyl-1,3-dioxolan-2-one de formule (IIIb)

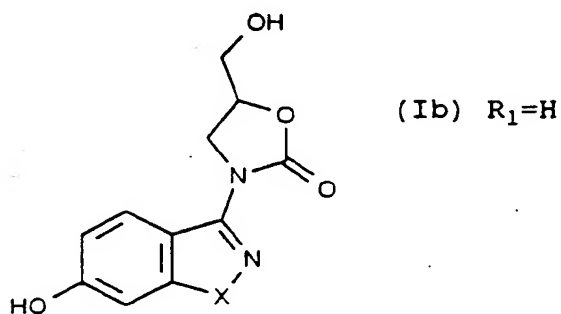


10

en présence de carbonate de potassium, pour obtenir l'isomère 5(R) ou 5(S) du composé de formule (VI)



25 que l'on débenzyle par hydrogénation catalytique, pour obtenir l'isomère 5(R) ou 5(S) du composé de formule ((Ib),  $R_1=H$ )

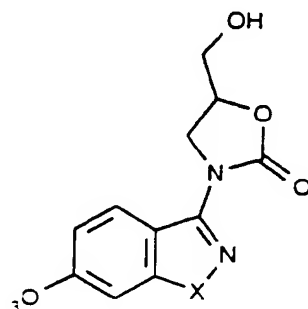


puis que l'on traite par un composé de formule  $R_3Y$  dans laquelle  $R_3$  est défini comme dans la formule (I), à l'exception de la valeur hydrogène et Y est un groupement

partant tel qu'un atome de chlore ou de brome ou un groupe tosyloxy, en présence de carbonate de potassium, pour obtenir les isomères 5(R) ou 5(S) des composés de formule ((Ic),  $R_1=H$ )

5

10

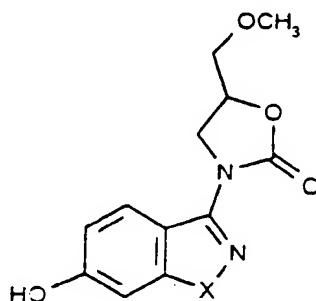
(Ic),  $R_1=H$ 

9. Procédé de préparation des composés de formule (I) dans laquelle :

X représente un atome d'oxygène, un atome de soufre, ou un groupe NR, R étant un atome d'hydrogène, ou une chaîne alkyle en  $C_1-C_4$ , linéaire ou ramifiée,  $R_1$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle, et  $R_2$  représente un groupe  $-CH=CH-R_4$  ou  $-CH_2-CH_2-R_4$  et dans lequel  $R_4$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe phényle, 3,3,3-trifluoropropyle ou 3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyle, caractérisé en ce qu'il consiste à traiter le composé de formule ((Ib),  $R_1=CH_3$ )

25

30



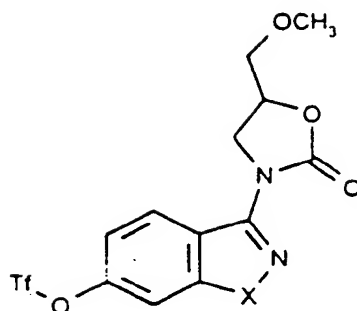
(Ib)

par l'anhydride trifluorométhanesulfonique, à faire réagir le composé de formule (IV) ainsi obtenu

35



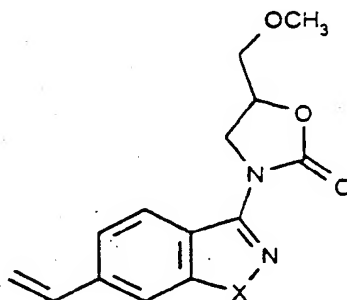
5



(IV)

10 avec le tributylvinylétain en présence de chlorure de lithium et de tétrakis(triphénylphosphine)palladium, à traiter le composé de formule (Id)

15

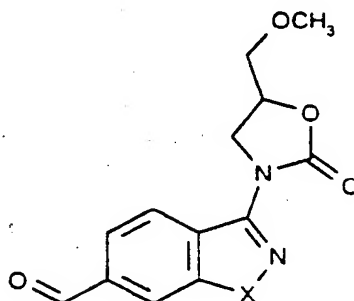


(Id)

20

par de l'ozone puis par le sulfure de diméthyle, à faire réagir le composé de formule (V)

25

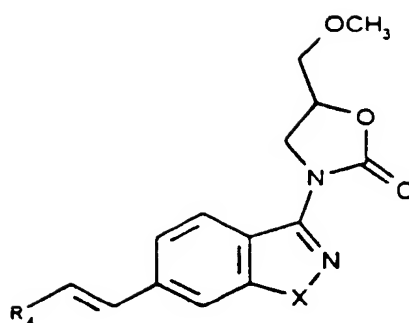


(V)

30

avec un iodure de triphénylphosphonium de formule  $R_4CH_2PPh_3^+I^-$  dans laquelle  $R_4$  est défini comme dans la  
35 formule (I) ci-dessus, à l'exception de la valeur hydrogène, en présence de carbonate de potassium, à réduire le composé de formule (Ie)

5

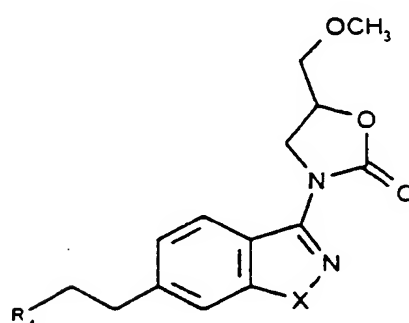


(Ie)

10

par l'hydrogène en présence d'un catalyseur pour obtenir le composé de formule (If)

15

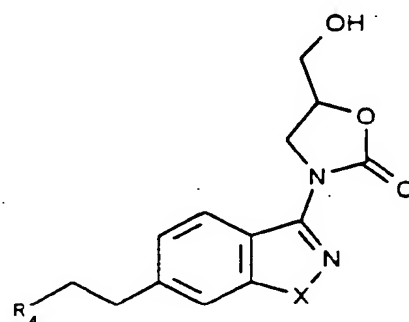


(If)

20

dans laquelle R<sub>4</sub> est défini comme précédemment, et enfin à traiter ce composé par du tribromure de bore, pour obtenir le composé de formule (Ig)

25



(Ig)

30

10. Médicament caractérisé en ce qu'il est constitué par un composé de formule (I) selon la revendication 1.

11. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle comprend un composé de formule (I) selon la revendication 1 en association avec tout excipient approprié.

FEUILLE DE REMPLACEMENT (REGLE 26)

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FR 96/00792

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 6 C07D413/04 C07D417/04 A61K31/42 A61K31/425

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 6 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0 425 209 (TANABE SEIYAKU CO) 2 May 1991 see page 6, line 34 - page 9, line 30; claims 1,6	1-5,11
A	EP,A,0 428 421 (DELALANDE SA) 22 May 1991 see page 33, line 6 - line 58; claims 1,11,12	1-5,11
A	EP,A,0 494 817 (ADIR) 15 July 1992 see page 8, line 15 - line 55; claims 1,2,17,18	1-5,11

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- \*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 September 1996

Date of mailing of the international search report

10.09.96

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Henry, J

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 96/00792

PCT/FR 96/00792			
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0425209	02-05-91	AT-T- 122344	15-05-95
		CA-A- 2028440	27-04-91
		DE-D- 69019293	14-06-95
		DE-T- 69019293	07-09-95
		ES-T- 2074544	16-09-95
		JP-A- 3218367	25-09-91
		US-A- 5182296	26-01-93
		US-A- 5332754	26-07-94
-----			
EP-A-0428421	22-05-91	FR-A- 2653017	19-04-91
		AT-T- 126792	15-09-95
		AT-T- 126220	15-08-95
		AU-B- 637150	20-05-93
		AU-B- 6471390	20-06-91
		AU-B- 637413	27-05-93
		AU-B- 6471490	18-07-91
		AU-B- 635779	01-04-93
		AU-B- 6471590	20-06-91
		CA-A- 2027715	18-04-91
		CA-A,C 2027782	18-04-91
		CA-A,C 2027783	18-04-91
		DE-D- 69021498	14-09-95
		DE-T- 69021498	28-03-96
		DE-D- 69021823	28-09-95
		DE-T- 69021823	11-07-96
		EP-A- 0424243	24-04-91
		EP-A- 0424244	24-04-91
		ES-T- 2078958	01-01-96
		WO-A- 9105774	02-05-91
		WO-A- 9105775	02-05-91
		WO-A- 9105776	02-05-91
		JP-T- 4502333	23-04-92
		JP-B- 7103114	08-11-95
		JP-T- 4502334	23-04-92
		JP-T- 4502335	23-04-92
		US-A- 5036090	30-07-91
		US-A- 5036091	30-07-91
		US-A- 5171747	15-12-92
		US-A- 5235063	10-08-93
		US-A- 5196543	23-03-93

CT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 96/00792

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0494817	15-07-92	FR-A- 2671350	10-07-92
		AT-T- 127459	15-09-95
		AU-B- 642570	21-10-93
		AU-B- 1006592	16-07-92
		CA-A- 2058878	09-07-92
		DE-D- 69204474	12-10-95
		DE-T- 69204474	02-05-96
		ES-T- 2079808	16-01-96
		JP-A- 4308584	30-10-92
		JP-B- 8032689	29-03-96
		US-A- 5173490	22-12-92
-----			

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

: Internationale No  
PCT/FR 96/00792

**A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE**  
CIB 6 C07D413/04 C07D417/04 A61K31/42 A61K31/425

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

**B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE**

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)  
CIB 6 C07D

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

**C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS**

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP,A,0 425 209 (TANABE SEIYAKU CO) 2 Mai 1991 voir page 6, ligne 34 - page 9, ligne 30; revendications 1,6 ---	1-5,11
A	EP,A,0 428 421 (DELALANDE SA) 22 Mai 1991 voir page 33, ligne 6 - ligne 58; revendications 1,11,12 ---	1-5,11
A	EP,A,0 494 817 (ADIR) 15 Juillet 1992 voir page 8, ligne 15 - ligne 55; revendications 1,2,17,18 -----	1-5,11

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- \*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- \*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- \*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- \*&\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

4 Septembre 1996

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

10.09.96

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+ 31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Henry, J

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux familles de brevets

Internationale No

PCT/FR 96/00792

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevets)	Date de publication
EP-A-0425209	02-05-91	AT-T- 122344	15-05-95
		CA-A- 2028440	27-04-91
		DE-D- 69019293	14-06-95
		DE-T- 69019293	07-09-95
		ES-T- 2074544	16-09-95
		JP-A- 3218367	25-09-91
		US-A- 5182296	26-01-93
		US-A- 5332754	26-07-94
-----			
EP-A-0428421	22-05-91	FR-A- 2653017	19-04-91
		AT-T- 126792	15-09-95
		AT-T- 126220	15-08-95
		AU-B- 637150	20-05-93
		AU-B- 6471390	20-06-91
		AU-B- 637413	27-05-93
		AU-B- 6471490	18-07-91
		AU-B- 635779	01-04-93
		AU-B- 6471590	20-06-91
		CA-A- 2027715	18-04-91
		CA-A,C 2027782	18-04-91
		CA-A,C 2027783	18-04-91
		DE-D- 69021498	14-09-95
		DE-T- 69021498	28-03-96
		DE-D- 69021823	28-09-95
		DE-T- 69021823	11-07-96
		EP-A- 0424243	24-04-91
		EP-A- 0424244	24-04-91
		ES-T- 2078958	01-01-96
		WO-A- 9105774	02-05-91
		WO-A- 9105775	02-05-91
		WO-A- 9105776	02-05-91
		JP-T- 4502333	23-04-92
		JP-B- 7103114	08-11-95
		JP-T- 4502334	23-04-92
		JP-T- 4502335	23-04-92
		US-A- 5036090	30-07-91
		US-A- 5036091	30-07-91
		US-A- 5171747	15-12-92
		US-A- 5235063	10-08-93
		US-A- 5196543	23-03-93

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Internationale No

PCT/FR 96/00792

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A-0494817	15-07-92	FR-A-	2671350	10-07-92
		AT-T-	127459	15-09-95
		AU-B-	642570	21-10-93
		AU-B-	1006592	16-07-92
		CA-A-	2058878	09-07-92
		DE-D-	69204474	12-10-95
		DE-T-	69204474	02-05-96
		ES-T-	2079808	16-01-96
		JP-A-	4308584	30-10-92
		JP-B-	8032689	29-03-96
		US-A-	5173490	22-12-92
-----				